

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
Please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-243928

(43)Date of publication of application : 14.09.1999

(51)Int.Cl.

A23L 2/52
 A23L 1/30
 A23L 2/38
 // A61K 31/35
 A61K 31/35
 A61K 35/78
 C07D311/36

(21)Application number : 10-055508

(71)Applicant : NICHIMO CO LTD

(22)Date of filing : 06.03.1998

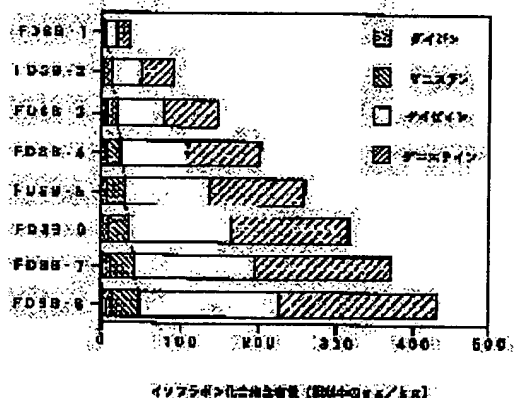
(72)Inventor : TAKEBE MINORU
SHIRAISHI JITSUO

(54) DRINK CONTAINING ISOFLAVONE COMPOUND AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a drink containing an isoflavone compound, having an increased internal absorption rate, having excellent anticancer and immunosuppression activities, and useful as a food, a medicine or the like by formulating a specific isoflavone compound, a suspending agent and the like.

SOLUTION: This drink containing an isoflavone compound is obtained by formulating the isoflavone compound such as isoflavone aglycone, obtained from the isoflavone compound obtained by hydrolyzing a plant of the bean family or the material containing the precursor thereof, a suspending agent such as a xanthan gum and a gelatin, and optionally an arbitrary component.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-243928

(43)公開日 平成11年(1999) 9月14日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 2 3 L 2/52		A 2 3 L 2/00	F
1/30		1/30	B
2/38		2/38	D
// A 6 1 K 31/35	A B J	A 6 1 K 31/35	A B J
	A D D		A D D

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平10-55508

(22)出願日 平成10年(1998) 3月6日

(71)出願人 000110882

ニチモウ株式会社

東京都千代田区大手町 2丁目 6番 2号

(72)発明者 武 部 実

東京都千代田区大手町 2丁目 6番 2号 ニ
チモウ株式会社内

(72)発明者 白 石 実 雄

東京都千代田区大手町 2丁目 6番 2号 ニ
チモウ株式会社内

(74)代理人 弁理士 佐藤 一雄 (外2名)

(54)【発明の名称】 イソフラボン化合物含有飲料およびその製造法

(57)【要約】

【課題】 イソフラボン化合物、とりわけイソフラボンアグリコンを体内における吸収率を高める飲料物を提供すること。

【解決手段】 イソフラボン化合物および/またはその前駆体を含有する原料から得られるイソフラボン化合物、および懸濁化剤を配合することを特徴とするイソフラボン化合物含有飲料、およびその製造法。

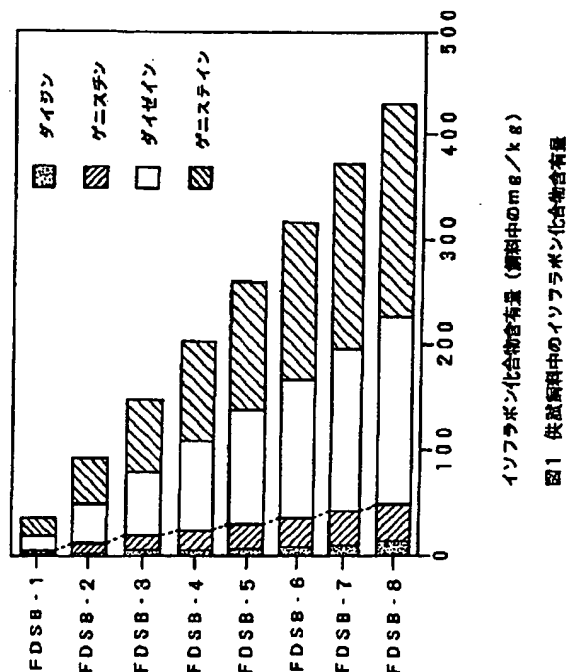


図1 試験原料中のイソフラボン化合物含有量 (mg/kg)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 イソフラボン化合物および／またはその前駆体を含有する物質から得られるイソフラボン化合物、懸濁化剤、および必要に応じて任意成分を含んでなる、イソフラボン化合物含有飲料。

【請求項2】 イソフラボン化合物および／またはその前駆体を含有する物質が、豆科植物および／または加工された豆科植物および／または豆科植物を原料とした物品製造過程において生じた主産物や副産物である、請求項1に記載されたイソフラボン化合物含有飲料。

【請求項3】 イソフラボン化合物および／またはその前駆体を含有する物質が、豆科植物を加水分解したものである、請求項1に記載されたイソフラボン化合物含有飲料。

【請求項4】 イソフラボン化合物がイソフラボンアグリコンである、請求項1～3に記載されたイソフラボン化合物含有飲料。

【請求項5】 イソフラボン化合物および／またはその前駆体を含有する物質から得られるイソフラボン化合物、懸濁化剤、および必要に応じて任意成分を配合することにより製造される、イソフラボン化合物含有飲料の製造法。

【請求項6】 イソフラボン化合物および／またはその前駆体を含有する物質が、豆科植物および／または加工された豆科植物および／または豆科植物を原料とした物品製造過程において生じた主産物や副産物である、請求項5に記載されたイソフラボン化合物含有飲料の製造法。

【請求項7】 イソフラボン化合物および／またはその前駆体を含有する物質が、豆科植物を加水分解したものである、請求項5に記載されたイソフラボン化合物含有飲料の製造法。

【請求項8】 イソフラボン化合物がイソフラボンアグリコンである、請求項5～7に記載されたイソフラボン化合物含有飲料の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 【発明の背景】 本発明は、イソフラボン化合物および／またはその前駆体を含有する物質、例えば豆科、バラ科、アヤメ科、桑科、ヒユ科、およびその他の植物から得られるイソフラボン化合物を含んでなる、イソフラボン化合物含有飲料およびその製造法に関するものである。特に、本発明は、豆科植物からイソフラボン化合物を、とりわけイソフラボングリコシドが加水分解してできたイソフラボンアグリコンを含んでなる、イソフラボン化合物含有飲料およびその製造法に関するものである。

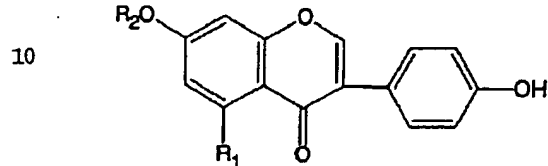
【0002】

【従来の技術】 近年、下記構造を有する化学式(化1)により表されるイソフラボン化合物、特に、ダイジン、ダイゼイン、ゲニスチン、ゲニステイン等は、下記に述

べるようにエストロゲン作用、酸化防止作用、抗溶血作用、抗菌作用、抗脂血、抗コレステロール作用、鎮痙作用、ガン細胞の分化誘導作用、ガン遺伝子阻害作用、制ガン効果などに優れた薬理効果、およびその他の生理活性を有していることが知られており、その有用性が注目されている。

【0003】

【化1】



(式中、R1がH、R2がグルコースであるものはダイジン、R1、R2がHであるものはダイゼイン、R1がOH、R2がグルコースであるものはゲニスチン、R1、R2がOHであるものはゲニステインである)

これらイソフラボン化合物に関する薬理効果については、多くの報告がなされている。

【0004】 例えば、豆科類の一種である葛に含有されているイソフラボン化合物は、肝機能を強化させる作用、具体的には血中のアルコール濃度、アセトアルデヒド濃度、ケトン体濃度を低下させる効果があり、例えばアルコール摂取後の頭痛、嘔吐、倦怠感、などの諸症状を緩和、防止する効果がある、また肝代謝機能の予防、障害を改善させる作用がある、と報告されている(「野原等、和漢医薬学会誌5、408-409、1988」、「新浦等、薬学雑誌109(6)、424-431、1989」、「新浦等、薬学雑誌110(8)、601-611、1990」等を参照されたい)。

【0005】 また、味噌汁には抗癌効果があるが、これは味噌汁を食することにより肝臓の酵素活性が高まることが一つの理由であるとの報告がされている(菅家祐輔、食の科学、No. 224、p50-54、1996)。

【0006】 同様な報告として、伝統的な日本食、特に味噌等大豆製品を多く摂取している日本人は欧米人に比べて乳癌や前立腺癌や大腸癌になる危険性が低く、死亡率が低いことが確認され、また伝統的な日本食を多く摂取している日本人は欧米人に比べて尿中のゲニステインの排泄量が3.2倍にも達していることも確認されており、日常の食事の摂取方法によっては癌リスクが低減されることを示唆している、フィンランドのヘルマン・アドレククロイツ等の報告がある(Am J Clin Nutr 1991 53 1093-1100およびClinica Chimica Acta 1992 63-278 1991を参照されたい)。

【0007】 さらに、これらイソフラボン化合物の中でも、イソフラボングリコシドが加水分解されてできたイソフラボンアグリコンは、特にその薬理効果が優れてい

る旨の報告が多くされている。

【0008】例えば、ゲニスチンから配糖体であるグルコースが加水分解されてできたアグリコンであるゲニステインは、癌遺伝子による癌化の誘導に必須であるチロシンキナーゼを阻害する物質（TK阻害剤）であることが明らかにされ、その制癌効果が確認されたとの報告がされている（秋山等、生化学、59巻9号、1016頁、1987、および上記フィンランドのヘルマン・アドレククロイツらの報告を参照されたい）。

【0009】また、日本人はゲニスチンで1.5~4.1（mg/日/人）、ゲニスチンで6.3~8.3（mg/日/人）を摂取しているが、欧米人は1日当たりほんの数mgしか摂取していない。このことから日本人が乳癌、大腸癌、前立腺癌での死亡率が低いことを指し示したものであるとの報告がされている（Fukutake等、Food Chemical Toxicology(1196)34,457-461を参照されたい）。

【0010】更に、イソフラボンアグリコンとイソフラボングリコシドについては、動物実験においてイソフラボンアグリコンであるゲニステインにのみ癌細胞の増殖抑制効果あるとの報告（Perera A等、Carcinogenesis(1994)15,1049-1054）があるが、人の体内においてゲニスチンをゲニステインに変化させる酵素については特徴付けられていないので、前述の癌予防におけるゲニステインの可能性を示唆するには、さらに人におけるゲニステイン摂取の詳細な分析が必要であるとの報告がされている。

【0011】他方、ゲニステインは、イソフラボン化合物のなかでも特にエストロゲン作用を有しており、骨粗鬆症治療効果や免疫抑制効果があることが確認されている。

【0012】ゲニステインは破骨細胞分化を抑制し骨芽細胞分化促進作用を介して骨形成を促進するものであることが示唆されており、また大豆から抽出されたイソフラボン化合物を投与されたラットは血中の甲状腺ホルモン濃度が増加するなどの報告がされている（F.Balmer等、J.Nutr.126:3046-3035,1996を参照されたい）。

【0013】更に微量のサイクロキシンの投与を受けたラットの卵巣を摘出すると、骨形成の促進効果が見られるとの報告もされている（M.Yamaura等、Bone and Mineral24:33-42,1994を参照されたい）。

【0014】特に、女性の場合には、閉経後の骨粗鬆症が問題となっており、その原因としてエストロゲンの不足によって引き起こされる骨代謝回転亢進に伴う骨量の減少を挙げることができる。

【0015】この骨粗鬆症の治療として行われるエストロゲンの直接投与は、子宮ガン、乳ガン、およびその他の症状など、生殖器に対する副作用の問題があるため、食品である豆科植物、とりわけ大豆などから有効成分であるイソフラボン化合物、特にイソフラボンアグリコン

を効率良く抽出し、健康食品、あるいは末病対応食品として利用することができれば安全性の面から見ても有効である。

【0016】一方、イソフラボングリコシドが体内で吸収されるためには、消化器官内に存在する微生物によってイソフラボンアグリコンとなることが必須であるため（R.King等、J.Nutr.126:176-182,1996参照されたい）、イソフラボングリコシドよりもイソフラボンアグリコンを直接摂取した方がよりその薬理効果を期待することができる。

【0017】しかしながら、イソフラボン化合物、特にイソフラボンアグリコンは、上記のような薬理効果を有することから、医療、食品業界等においてその需要が特に要求されているものであるが、イソフラボン化合物自体、天然物質に存在する量が少なく、とりわけイソフラボンアグリコンの量は極めて少ないものである。

【0018】例えば、豆科に属する大豆中には、イソフラボン化合物の95%以上がイソフラボングリコシドとして存在し、イソフラボンアグリコンは5%以下しか存在していない。

【0019】また、豆類を原料とした食品である豆味噌、大徳寺納豆、米味噌、凍り豆腐、湯葉などの食品について、イソフラボン化合物である、ダイジン、ダイゼイン、ゲニスチン、ゲニステインの含有量を調べたとこ、下記表1に示すような結果が示された。

【0020】

【表1】

表 1

単位: mg/100g

	ダイジン	ダイゼイン	ゲニスチン	ゲニステイン
豆 味 噌	検出せず	7.8	検出せず	5.7
米 味 噌	0.66	2.1	2.3	2.0
大徳寺大豆	検出せず	4.9	検出せず	4.2
凍り豆腐	0.95	8.4	8.0	1.1
湯 葉	1.10	2.4	1.60	1.7

検出限界: 0.5mg/100g

表1からわかるように、豆味噌、大徳寺納豆はダイゼイン、ゲニステインの含有量が多いことがわかるが、豆味噌、大徳寺納豆は塩分濃度が高いため大量に食することは困難である。また湯葉はダイジン、ゲニスチンの含有量が多いがそのアグリコンの存在量が少ないことがわかる。

【0021】以上の記載から理解できるように、現在、薬理効果の高いイソフラボンアグリコンを十分に摂取することができる食品は、存在していないのが現状である。この為、今日、イソフラボン化合物を有用量含有する物質から、イソフラボン化合物、特にイソフラボンアグリコンを簡便かつ効果的に回収して、薬理効果を十分

に発揮することができる製品(食品)の供給が要求されている。

【0022】この要求に対して、従来、例えば、「味噌製造における大豆蒸煮液からのイソフラボン誘導体の回収」(北田 善三ら、日本食品工業学会誌、第33巻、第12号、頁821~825、1986年12月)の報告記載の方法があるが、この方法で得られるイソフラボン化合物の収量は極めて少ないものである。また得られたイソフラボン化合物は、醤油粕に含有されるため食品としては適さないものである。

【0023】また、特開昭62-126186号明細書記載の方法、「醤油・味噌の製造工程におけるIsoflavoneおよびその配糖体の分布状態研究法(第1報)」(木原清、醬研、Vol. 16、No. 5、頁190~194、1990年)の報告、特開平5-170756号明細書記載の方法、および特開平1-258669号明細書記載の方法では、イソフラボンアグリコンの生成率は低いものであった。

【0024】[知見]そこで、今回、本発明者等は本願出願人の先行出願である特願平10-3941号明細書に記載されたイソフラボン化合物の製造法により、高収率で得られるイソフラボン化合物、特にイソフラボンアグリコン、を利用したイソフラボン化合物を含有する食品を見出したものである。

【0025】これは、本発明者等はイソフラボンアグリコンがイソフラボングリコシドに比べて分子構造が小さく消化器官における吸収速度速いとの考察から、イソフラボンアグリコンを直接経口摂取することによる大豆由来のイソフラボン化合物の薬理効果を確認するため、下記、<実施例1>の実験を試みたことによるものである。

【0026】下記、<実施例1>の実験結果については、表3、表4に示した通りであるが、この結果から分かるように、大豆給与飼料(SP区)よりも発酵大豆給与飼料(FSP区)を飼料として給与したものの方が骨の形成効果が好ましいことがわかるが、他の飼料と比較した場合には顕著な効果がでたとは言えないものであった。

【0027】なお、ここで特記したいのは、下記表3、表4の結果において、対照食であるカゼイン食(Sham区、OVX区)は、大豆添加食(SP区、FSP区)よりも各種値が高く測定されたものもあったが、特にSham区は、にせ(疑似手術)の卵巣摘出区で実際に卵巣摘出を行っていないため、Sham区の大腿骨は卵巣摘出による悪影響を当然に受けないので、骨重量、骨密度は高い値を得たが、この対照食に含まれるカゼインはリンタンパク質に属するものであることから、このカゼインが他のミネラル画分、ビタミン画分とともにカルシウムと結合したために高い値が測定されたものと、本発明者等は推察するものである。

【0028】以上から、本発明者等は固形食品ではなく、さらに一步進んでイソフラボン化合物を十分、体内に摂取することができ、また人、動物の嗜好に合致させることが容易なイソフラボン化合物含有液状食品としてイソフラボン化合物含有飲料を見出したものである。

【0029】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、イソフラボン化合物および/またはその前駆体を含有する物質から得られるイソフラボン化合物、特にイソフラボンアグリコンに懸濁化剤を配合することによってイソフラボン化合物の体内吸収率を高めた、イソフラボン化合物含有飲料およびその製造法を提供するものである。

【0030】特に、本発明は、イソフラボン化合物の体内吸収率を高める見地から固形食品とはせず、液状食品とする点、および食品、医薬等の利用をも考慮し、安全な原料を使用して製造することに着目したものである。

【0031】

【課題を解決しようとする手段】[発明の概要]

<要旨>本発明は、上記問題を解決することを目的とするものである。

【0032】即ち、本発明は、イソフラボン化合物および/またはその前駆体を含有する物質から得られるイソフラボン化合物に、懸濁化剤、および必要に応じて任意の成分を配合することの特徴とする、イソフラボン化合物含有飲料およびその製造法である。

【0033】典型的には、本発明は、イソフラボン化合物および/またはその前駆体を含有する物質から得られるイソフラボン化合物、懸濁化剤、および必要に応じて任意の成分を含んでなる、イソフラボン化合物含有飲料であり、また本発明は、イソフラボン化合物および/またはその前駆体を含有する物質から得られるイソフラボン化合物、懸濁化剤、必要に応じて任意の成分を配合することにより製造される、イソフラボン化合物含有飲料の製造法である。

【0034】<効果>本発明によるイソフラボン化合物含有飲料、およびイソフラボン化合物含有飲料の製造法は、薬理効果の高いイソフラボン化合物、特にイソフラボンアグリコンを有意量含有し、かつ、懸濁化剤を配合することにより、前記従来技術に内包されているいくつかの諸問題点を解決することができるものである。

【0035】即ち、従来においては、イソフラボン化合物を有意量体内に吸収させるためにはイソフラボン化合物が含まれている食品(例えば大豆食品)を摂取する必要性があったが、豆味噌、大徳寺納豆、醤油粕、およびその他のものに代表されるようなものは、含有塩分量が多いために大量に経口摂取することができず、またそれ自体食品に適さないものがあった。

【0036】また、従来技術の中には、イソフラボン化合物中のイソフラボンアグリコンの濃度を高めた飼料を動物に摂取させる方法もあるが、この方法であってもイ

ソフラボンアグリコンの収率は十分なものではなく、大量に飼料を摂取しなければならないという問題を解決するには至らなかった。

【0037】さらに、イソフラボンアグリコンを有意量含有する食品を直接摂取することも考えられるが、上述および下記表4の結果から理解できるように、イソフラボングリコシド、イソフラボンアグリコンの含有する飼料のいずれについても、その吸収率は殆どかわらないことがわかる。これは、イソフラボン化合物が消化器官において十分吸収されず最終的には体外排泄されたものであると、本発明者は推察するものである。

【0038】その原因としては、イソフラボン化合物が十分に分散して経口食品中に配合されていないために、消化器官内においてイソフラボン化合物分子がお互いにまたは他の物質と凝集して十分に吸収される状態になっていなかったものと、本発明者は推察するところである。

【0039】しかしながら、本発明によるイソフラボン化合物含有飲料およびその製造法では、固形食品とはせず、イソフラボン化合物に懸濁化剤を配合した飲料物（液状食品）とすることで、加水後のイソフラボン化合物、特にイソフラボンアグリコンの凝集、沈殿を防止して、その分散性を良くすることにより体内消化器官におけるイソフラボンアグリコンの摂取表面積を大きくすることを特徴としたものである。その結果、上記諸問題が少なく、イソフラボンアグリコンの体内吸収率を高めることができたものであると、本発明者等は考えるところである。

【0040】[発明の具体的な説明] 本発明によるイソフラボン化合物含有飲料およびその製造法は、基本的には、イソフラボン化合物および/またはその前駆体を含有する原料から得られるイソフラボン化合物に、懸濁化剤、および必要に応じて任意の成分を配合すること、を特徴とするものである。

【0041】＜イソフラボン化合物含有飲料-イソフラボン化合物＞本発明のイソフラボン化合物含有飲料およびその製造法に使用されるイソフラボン化合物は、イソフラボン化合物および/またはその前駆体を含有する物質であれば天然物由来のもの、化学合成由来のものを問わずいずれのものであってもよいが、製造されるイソフラボン化合物の用途が食品、医薬品等のものであるとの限定条件が課せられるならば、人、動物の安全性、健康衛生上、およびその他の理由から天然由来のものが好ましい。

【0042】天然由来のものとしては、イソフラボン化合物を有用量含有する豆科、バラ科、アヤメ科、桑科、ヒユ科、及びその他の植物が存在するが、大豆、小豆、及びその他の穀類などの豆科植物が好ましい。

【0043】豆科植物は、それ自体のみならず、加工された豆科植物（例えば、豆科植物を加水分解したもの

含まれる）、豆科植物を原料とした物品製造過程において生じた主産物、副産物であってもよい。

【0044】豆科植物のなかでも好ましいのは大豆である。大豆は、その種類を問わず、また加工された大豆、大豆を原料とした食品、およびその他の物品製造過程で生じた主産物、副産物のいずれのものであってもよい。

【0045】典型的には、大豆（種類、粒形色を問わない）、脱皮大豆、抽出大豆、分離大豆、脱脂大豆、大豆タンパク質、醤油油、醤油粕、たまり粕、味噌、豆味噌、納豆、発酵大豆、大豆絞り粕、大豆蒸煮液、およびその他のもの、を用いることができる。

【0046】特に、イソフラボンアグリコンを有意量含有するように加水分解された大豆が好ましく、典型的には、醤油油、醤油粕、たまり粕、味噌、豆味噌、納豆、発酵大豆（麹菌などの、微生物を用いて発酵された大豆も含んでなる）、およびその他のもの、などが好ましい。

【0047】なお、イソフラボン化合物および/またはその前駆体を含有する物質は、上記に例示されたものみに限定されるものではなく、また、これら物質（上記に例示されたものも含む）の一種または二種（同種または異種を問わない）以上のものを混合して使用してもよい、さらにその物質の形態は、固体物、粉状物、ミンチ物、およびその他の形状、またはこれらの形状の混合物のいずれのものであってもよい。

【0048】上記、イソフラボン化合物および/またはその前駆体を含有する物質を原料としてイソフラボン化合物を得る手法は、イソフラボン化合物を有意量得ることができる手法であればいずれの手法を用いても良く、また当該技術分野において通常用いられる慣用手法、周知技術を用いることが可能である。

【0049】特にイソフラボン化合物、特にイソフラボンアグリコンを高収率で得ることができる手法としては、本出願人が先に出願した特願平10-3941号明細書記載の手法が好ましい。以下、この明細書の記載内容は、本明細書の記載内容の一部をなすものとする。

【0050】なお、本発明において使用されるイソフラボン化合物の形態は、固形、粉末、液状、およびその他のいずれの形状、形態であってもよい。

【0051】本発明において使用されるイソフラボン化合物の含有量は、イソフラボン化合物含有飲料に対して0.01~1.0重量%、好ましくは0.05~0.5重量%である。

【0052】＜イソフラボン化合物含有飲料-懸濁化剤＞本発明のイソフラボン化合物含有飲料に配合される懸濁化剤は、上記発明の＜効果＞の項で述べたように、イソフラボン化合物、特にイソフラボンアグリコンの体内吸収率を高めるという目的のために配合されるものであるから、本発明（本明細書中）において用いられている「懸濁化剤」という用語は、その一般的な意味のみに拘

泥すべきではなくて、本発明の上記目的、趣旨を達成することができるもの、例えば懸濁剤、分散剤、粘稠剤、増粘剤、ゲル化剤、界面活性剤、およびその他のものの範疇に属するもの、が含まれることを意味するものである。

【0053】また、本発明における「懸濁化剤」という用語は、上記のようにイソフラボン化合物、特にイソフラボンアグリコンの体内吸収率を高めるものであれば、いずれのものも含まれるという意味であるから、本発明における「懸濁化剤」には、イソフラボン化合物をある種の賦形剤、剤皮用物質、およびその他のものを用いて処理し体内吸収率を高めるものも含まれるものとする。

【0054】従って、本発明のイソフラボン化合物含有飲料に配合される懸濁化剤は、該飲料中におけるイソフラボン化合物が体内において十分に吸収することができるものであれば、上記いずれの範疇に属するものであってもよく、また天然物質由来のもの、化学合成由来のものを問わず、これらの一種または二種（同種または異種を問わない）以上の混合物であってもよいが、製造されるイソフラボン化合物の用途が食品、医薬品等のものであるとの限定条件が課せられるならば、人、動物の安全性、健康衛生上、およびその他の理由から天然物質由来のものが好ましい。

【0055】典型的には、本発明における懸濁化剤としては、キサンタンゴム、アラビアゴム、トラガカントゴム、およびその他の懸濁剤、ゼラチン、アルブミン、カゼイン、およびその他のタンパク質、アラビアゴム、トラガラントゴム、およびその他の植物ゴム、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、およびその他の脂肪酸エステル、アルギン酸塩、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、サポニン、およびその他の乳化剤、アルギン酸プロピレングリコール、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、デンプンリン酸エステルナトリウム、結晶性セルロース、メチルセルロース、ポリアクリル酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、カゼインナトリウム、およびその他の粘稠剤、増粘剤、ゲル化剤、ポリソルベート、モノステアリン酸グリセリン、ラウロマクロゴール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびその他の界面活性剤、デンプン類、白糖、乳糖、タルク、酸化チタン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、セラック、およびその他の賦形剤、剤皮用物質、およびその他のものが該当する。

【0056】この中でも好ましいものは、キサンタンゴム、ショ糖脂肪酸エステル、カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC）、またはこれらの1種または2種以上を混合したものである。

【0057】イソフラボン化合物は油脂より極性が大きいため、上記懸濁化剤を配合することによりイソフラボン化合物飲料中のイソフラボン化合物を十分懸濁することができるものである。

【0058】＜イソフラボン化合物含有飲料－任意の成分＞本発明のイソフラボン化合物含有飲料は、イソフラボン化合物および／またはその前駆体を含有する物質から得られるイソフラボン化合物および懸濁化剤を必須成分とするものであるが、これらの成分のみによって構成されるというわけではなくて、本発明の趣旨を損なわない限り必要に応じて任意の成分を含んでもよいことを意味するものである。

【0059】典型的には、飲料物の安定化、栄養分の強化、薬理効果の向上、消費者の嗜好、およびその他のために、安定化剤、栄養強化剤、甘味料、酸味料、調味料、香料、酸化防止剤、着色料、品質保持剤、保存料、天然果汁、およびその他のものを一種または二種（同種または異種を問わない）以上混合して使用することができる。

【0060】特に好ましい任意成分として、トリット、テトリット、ベンチット、ヘキシット、ベンチット、およびその他、の糖アルコールがある。

【0061】糖アルコールのなかでも好ましいものは、ソルビトール、マルチトール、還元麦芽糖、還元澱粉糖、またはこれらの二種以上の混合物である。糖アルコールは、イソフラボン化合物含有飲料中の特性に変化を与えず、また該飲料中のイソフラボン化合物が凝集するのを抑制するのに適したものである。

【0062】＜イソフラボン化合物含有飲料－製造法＞本発明のイソフラボン化合物含有飲料の製造法は、イソフラボン化合物、懸濁化剤、および必要に応じて任意の成分を配合して製造するものであるが、より具体的な実施形態の一例としては、イソフラボン化合物、懸濁化剤、任意成分、および水を混合機に入れて攪拌する工程、また必要に応じて攪拌されてきた飲料物を固液分離することにより沈殿物、不純物を排除する工程、により行われるものである。なお、必要に応じてイソフラボン化合物を予めアルコール等の溶媒に溶解させて懸濁させおくことも可能である。

【0063】原料を混合する工程における手法、攪拌されてきた飲料物を必要に応じて固液分離する工程は、本発明のイソフラボン化合物含有飲料を製造することができる手法であればいずれの手法を用いても良く、また当該技術分野において通常用いられる慣用手法、周知技術を用いることも可能である。

【0064】

【実施例】下記の実施例、および実施形態は、本発明を更に詳細に説明するものである。従って、下記の実施例および実施形態は、本発明の内容を容易に理解するために単に例示列挙したものであって、何ら本発明の範囲を

限定するものではない。

【0065】＜実施例1＞実施例1は、発酵大豆由来のイソフラボンアグリコンであるダイゼイン、ゲニステインを供給することによる骨性状に及ぼす影響（骨粗鬆症予防効果）について試験したものである。

【0066】本試験では、ラットに発酵処理大豆を給与したものと無処理大豆区を給与したものとを比較することにより、イソフラボン化合物の化学形態が骨粗鬆症改善に及ぼす影響を検討するとともに、さらにUMR-106細胞を用いてイソフラボン化合物および甲状腺ホルモンが骨芽細胞活性に及ぼす影響について行ったものである。具体的な実験法は以下に示す通りである。

【0067】（1）供試動物

10周齢ウィスター系雌ラット 40匹

（2）試験区分

下記表2の組成表に従って試験区を作成した。

1) Sham区（疑似手術（カゼイン食））

2) OVX区（卵巣摘出（カゼイン食））

3) OVX+エストロジェン（E2）区

4) SP区（OVX+大豆区）

5) FSP区（OVX+発酵大豆区）

ここで、大豆にはダイジンが6.4mg/day、ゲニステインが10.0mg/day、含有している。発酵大豆にはダイゼインが3.8mg/day、ゲニステインが6.2mg/day、含有している。

【表2】

表 2

（飼料組成）	対照食	大豆添加食
コンスターチ	150.0	150.0
大豆	-	200.0
カゼイン	200.0	-
スクロース	500.0	500.0
オリーブオイル	50.0	50.0
繊維質	50.0	50.0
ミネラル四分	35.0	35.0
ビタミン四分	10.0	10.0
DLメチオニン	1.8	1.8
ピリドキシン	2.0	2.0

(g/kg diet)

（イソフラボン含量）

大豆区 : ダイジン 6.4mg/day
ゲニステイン 10.0mg/day

発酵大豆区 : ダイゼイン 3.8mg/day
ゲニステイン 6.2mg/day

（3）試験期間

40日

（4）実験方法

1週間の予備飼育後卵巣摘出手術を施すと共に、10⁶個のUMR-106細胞を導入したディフュージョンチャンバーを腹腔内に移植する。試験食を40日間給与した後に屠殺して、大腿骨、頸骨を採取する。試験食の給与はペアフエッドとする。

（5）分析項目

1) 骨について、Ca、Mg、Pの含有量を、ALP活性、TR-ACP活性、物理計測を測定、分析する。

2) 子宮についてはその重量を測定する。

上記1)、2)の測定結果を表3、表4にまとめた。

【表3】

表 3 大豆タンパク質給与が子宮重量に及ぼす影響

	Sham	OVX	OVX+E2	SP	FSP
子宮重量(g)	0.48±0.06b	0.14±0.02c	0.54±0.06a	0.15±0.01c	0.13±0.01c

MEAN±STD、異なる肩文字間に有意差あり (p<0.05)

【表4】

表 4 大豆タンパク質給与が大腸骨性状に及ぼす影響

	Sham	OVX	OVX+E2	SP	FSP
ALP活性	3.54±1.11	4.45±1.33	3.77±0.46	4.13±1.04	4.53±1.98
TR-ACP活性	1.65±0.22	1.57±0.09	1.56±0.17	1.64±0.19	1.57±0.19
骨重量(g)	0.76±0.04a	0.72±0.03ab	0.71±0.03ab	0.70±0.05b	0.73±0.02ab
比重(g/cm ³)	1.43±0.02ab	1.41±0.02b	1.44±0.03a	1.40±0.02b	1.42±0.02ab
骨重量(g)	0.48±0.03a	0.45±0.02b	0.46±0.02b	0.42±0.01c	0.47±0.01ab
／体積	0.92±0.02a	0.89±0.02ab	0.92±0.04a	0.87±0.03b	0.91±0.04ab
灰分含量(g)	0.30±0.02a	0.28±0.01a	0.29±0.01a	0.26±0.01b	0.29±0.01a
／体積	0.56±0.03ab	0.54±0.02b	0.58±0.03a	0.54±0.02b	0.56±0.03ab

MEAN±STD、異なる肩文字間に有意差あり (p<0.05)

【0068】＜実施例2＞実施例2は、下記表5の組成表に従って本発明のイソフラボン化合物含有飲料の試作品①～④を製造したものである。

【0069】より具体的には、下記表5に記載してある組成表に従って、イソフラボン化合物をプロピレングリコールに加えて攪拌して予め懸濁状にしておく、その後この攪拌物にショ糖脂肪酸エステル、キサンタンガム、および各種懸濁化剤を添加して攪拌し、更に糖アルコールを加えて攪拌した後、水に可溶させてイソフラボン化合物含有飲料の試作品①～④を得た。得られた試作品は褐色の乳濁色を示し、且つ十分に混濁した飲料物であっ

た。なお、攪拌はホモジナイザーを使用して均一混合を行った。

【0070】試作品①～④を製造した後、室温で、3週間、静かに保管した後、イソフラボン化合物の沈殿の存在およびイソフラボン化合物含有飲料の濁り具合を人間の肉眼観察により測定した。その測定結果では、いずれの試作品①～④は試作品製造時と同様の状態（褐色の乳濁色を示し、且つ十分に混濁した飲料物）を示していた。

【0071】

【表5】

表5 組成表(イソフラボンアグリコン 1ピン当たり250mg配合)

	試作品① (g) (重量%)	試作品② (g) (重量%)	試作品③ (g) (重量%)	試作品④ (g) (重量%)
イソフラボン化合物濃縮品	0.5 (0.25)	0.5 (0.25)	0.5 (0.25)	0.5 (0.25)
プロピレングリコール	1.0 (0.5)	1.0 (0.5)	1.0 (0.5)	1.0 (0.5)
ショ糖脂肪酸エステル	0.46(0.23)	0.46(0.23)	0.46(0.23)	0.46(0.23)
キサンタンガム	0.28(0.14)	0.28(0.14)	0.28(0.14)	0.28(0.14)
カルボキシメチルセルロース ナトリウム	—	—	0.5 (0.25)	—
結晶セルロース	—	0.5 (0.25)	—	—
還元澱粉糖化物	—	85.0(42.82)	—	98.0(49.43)
D-ソルビトール液	85.0 (42.93)	—	85.0(42.82)	—
水	110.76(55.94)	110.76(55.8)	110.76(55.8)	98.0(49.43)
合 計	198.0	198.5	198.5	198.24
Brix	(28.5)	(31.8)	(30.4)	(37.5)

【0072】＜組成表に記載された各物質の入手先＞

(1) イソフラボン化合物(濃縮物)

本願出願人がすでに出願している特願平10-3941号明細書に記載した方法により得られたイソフラボン化合物の濃縮物を用いた。当該イソフラボン化合物濃縮物中には、ダイゼインが43%、ゲニスチンが7.0%含有している(必要であるならば、特願平10-3941号明細書の記載内容を参照されたい)。

(2) プロピレングリコール

ピージー(旭電化(株)製)

(3) ショ糖脂肪酸エステル

DKエステルF-160(第一工業製薬(株)製)

(4) キサンタンガム

サンエースC(三栄源エフ・エフ・アイ(株)製)

(5) カルボキシメチルセルロースナトリウム

セロゲンHE-1500(第一工業製薬(株)製)

(6) 結晶性セルロース

アビセルRC-N81(旭化成工業(株)製)

(7) 還元澱粉糖化物

PO-20(東和化成工業(株)製)

(8) D-ソルビトール

ソルビット(東和化成工業(株)製)

【0073】＜実施例3＞＜実施例3＞は、薬物代謝酵素(チトクロムP-450)量に及ぼす本発明品であるイソフラボン化合物含有飲料の組成物であるイソフラボン化合物(特にイソフラボンアグリコン)の容量依存性の影響について実験したものである。

30 【0074】(1) 実験飼料

下記表6に記載した組成に従って供試飼料を作成した。各供試飼料はともタンパク質含量が17%となるように調製した。さらに供試飼料中の食物繊維含量が同じになるように各供試飼料には大豆食物繊維(昭和産業社製)を添加し、FDSB-8に含まれる食物繊維含量(16%)と同じになるようにした。表6においては、供試飼料中のイソフラボン化合物の含有量を示した。

【表6】

表6 供試飼料の組成

成分	FDSB-1	FDSB-2	FDSB-3	FDSB-4	FDSB-5	FDSB-6	FDSB-7	FDSB-8
	(g/kg)							
発酵大豆 (凍結乾燥品)	-	47	94	141	188	235	282	329
発酵大豆 (凍結乾燥品のエタノール抽出残渣)	256	228	190	152	114	76	38	-
ミネラル混合物	35	35	35	35	35	35	35	35
ビタミン混合物	10	10	10	10	10	10	10	10
コーン油	50	50	50	50	50	50	50	50
食物繊維	3	3	2	2	1	1	-	-
シロ糖	200	200	200	200	200	200	200	200
α -コーンステーチ	436	427	419	410	402	393	385	376
	(mg/kg)							
イソフラボングリコシド	2	8.5	14.9	21.4	27.8	34.2	40.6	47.1
イソフラボンアグリコン	28.7	79.1	129.6	180	230.4	280.9	331.2	381.7

【0075】(2) 実験動物および実験手法

実験動物は、4週齢、体重約20g Std: ddY系雄マウス(日本SLC)を使用した。このマウスに、市販の固形飼料(MF、オリエンタル酵母)にて7日間飼育し、飼育環境に馴化させた後、下記表6に示す通りの供試飼料中のイソフラボンアグリコン量を段階的に変えたFDSB-1飼料(n=6)、FDSB-2飼料(n=6)、FDSB-3飼料(n=6)、FDSB-4飼料(n=6)、FDSB-5飼料(n=6)、FDSB-6飼料(n=6)、FDSB-7飼料(n=6)、FDSB-8飼料(n=6)、の8群に分け、3週間飼育した。飼育最終日の朝10時に断頭により屠殺し、肝臓を摘出した。摘出した肝臓は直ちに80℃で冷凍保存した。

【0076】(3) 薬物代謝酵素の測定法

1) 肝ミクロゾームの調製

上記で摘出した肝臓を冷やした0.15MKCl水溶液中に浸して、余分な血液を洗い落とした後、0.1Mトリス-塩酸緩衝液A(pH7.4)を加えホモジナイザーでホモジネートを調製した。このホモジネートを遠心分離(9000×g、15min、4℃)し、上清を得た。この上清をさらに遠心分離(105000×g、90min、4℃)し、得られたベレットを0.1Mトリス-塩酸緩衝液B(pH7.4)に懸濁させて、肝ミクロゾーム試料とした。

2) タンパク質濃度の測定

Lowry法に準じ、ウシ血清アルブミンを標準として測定した。

3) チトクロムP-450量の測定

Omura and Satoの方法を応用して測定した。

【0077】(4) 実験結果

1) 肝臓重量および肝ミクロゾームタンパク質濃度に及ぼすイソフラボンアグリコンの用量依存性影響は、下記表7に示した通りである。下記表7結果からわかる通りに、肝臓重量および肝臓1g当たりのミクロゾームタンパク質量は各群間において有意な差は認められなかった。

2) 肝ミクロゾームのチトクロムP-450量に及ぼすイソフラボンアグリコンの用量依存性影響は、下記表7、添付図面1に示した通りである。下記表7、および図面1からわかる通りに、肝臓1g当たりのチトクロムP-450量は供試飼料中のイソフラボン量の増加に従って有意に増加した。また、供試飼料中のダイジン+ゲニスチン量、ダイゼイン+ゲニステイン量、ダイジン+ゲニスチン+ダイゼイン+ゲニステイン量と肝ミクロゾームタンパク質1g当たりのチトクロムP-450量($r=0.932$, $P=0.0008$)、および肝臓1g当たりのチトクロムP-450量($r=0.965$, $P=0.0001$)との間に、有意に強い正の相関が認められた。

【表7】

表7 肝臓重量、ミクロゾーム蛋白質レベル及び肝臓ミクロゾーム中のチトクロムp-450
に及ぼすイソフラボンの用量依存性の影響

	肝臓重量 (g)	ミクロゾーム蛋白質 (肝臓中のng/g)	チトクロムp-450 (蛋白質中のnmol/mg)	チトクロムp-450 (肝臓中のnmol/mg)
FDSB-1	1.76±0.08 a	30.1±1.1 a	0.51±0.02 a	15.2±0.6 a
FDSB-2	1.91±0.13 a	28.6±2.1 a	0.65±0.02 bc	18.5±1.0 ab
FDSB-3	1.82±0.05 a	31.4±2.7 a	0.58±0.06 ab	18.5±2.4 ab
FDSB-4	1.73±0.06 a	31.6±1.6 a	0.65±0.04 bc	20.5±0.9 b
FDSB-5	1.81±0.12 a	30.0±1.3 a	0.76±0.03 cd	22.6±0.8 b
FDSB-6	1.82±0.05 a	28.5±1.9 a	0.80±0.05 d	22.2±0.6 b
FDSB-7	1.76±0.12 a	35.0±3.6 a	0.80±0.02 d	28.0±3.1 c
FDSB-8	1.90±0.07 a	34.8±1.9 a	0.82±0.03 d	28.4±1.4 c

Mean±SEM (n=5-6)

同じ文字でない縦列の平均値には有意差がある (p<0.05)

有意差検定は Duncan's Multiple Range 検定によった。

【0078】(5)＜実施例3＞による考察、結論
＜実施例3＞の実験結果から、供試飼料中のイソフラボン化合物量と肝ミクロゾームタンパク質1mg当たりのチトクロムP-450量、および肝臓1g当たりのチトクロム-450量との間に、有意に強い正の相関性が認められた。なお下記表7、図面1に示すように飼料中のイソフラボン化合物量はイソフラボンアグリコンが大部分を占めるためイソフラボングリコシドのチトクロムP-450への関与は小さいと思われる。従って、チトクロムP-450量はイソフラボンアグリコンに用量依存的に増加することが示唆される。上記の示唆から分かる通りに、イソフラボングリコシドには、肝ミクロゾームのチトクロムP-450を直接に誘導・増加する効果はあまりなく、むしろイソフラボンアグリコンの方がチトクロムP-450を誘導・増加する効果があり、このイソフラボンアグリコンの効果は用量的であることがわかる。このようにイソフラボンアグリコンの作用は、乳癌や子宮癌等に対する予防効果を与えるものと考えられる。

【0079】

【発明の効果】上記、実施例から理解できるように、本発明による懸濁化剤が配合されたイソフラボン化合物含有飲料は、懸濁化剤を配合していないイソフラボン化合物含有飲料に比べて、イソフラボン化合物、特にイソフラボンアグリコンの体内消化器官における吸収率を高く

20 することができるものである。この点、前記【発明の概要】、実施例等において述べた通りである。

【0080】また、イソフラボンアグリコンを大量摂取させることが必要な場合に、発酵大豆の形で摂取させると発酵大豆を大量に摂取する必要が生じて摂取側の負担が大きくなるばかりでなく、栄養的なバランスを保持できなくなる恐れもある。この点、本発明のイソフラボン化合物含有飲料では摂取が容易であり、また他の栄養素の影響を与えないので非常に優れた健康食品といえる。

30 【0081】従って、本発明によるイソフラボン化合物含有飲料は、制癌効果、骨粗鬆症治療効果、免疫抑制効果、およびその他の医学的效果等に優れているイソフラボン化合物、とりわけイソフラボンアグリコンを高い吸収率で体内に吸収させることができる飲料であり、天然物質（特に大豆由来の食品）由来の極めて希少価値であるイソフラボン化合物、特にイソフラボンアグリコン、を有効に活用することができるものである。

【0082】また、本発明によるイソフラボン化合物含有飲料は、上記薬理効果に優れたイソフラボン化合物、とくにイソフラボンアグリコンを食品、医薬業界において経済的で、かつ、大量に供給することができるものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は供試飼料中のイソフラボン化合物の含有量を示したものである。

【図1】

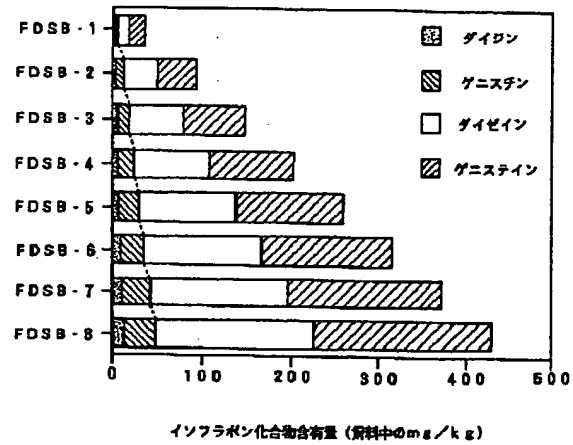


図1 飼料原料中のイソフラボン化合物含有量

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

A61K 35/78

C07D 311/36

識別記号

ADU

FI

A61K 35/78

C07D 311/36

ADUJ